UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 — N° 253

AMMONIUMS QUATERNAIRES et ACTIVITÉ MUSCULAIRE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 14 Décembre 1956

PAR

William MAZZA

Diplômé de Médecine Tropicale
Certifié de Chimie Biologique

Né le 21 Février 1930, à ARNÉGUY (Basses-Pyrénées)

Examinateurs de la Thèse

MM. P. DELMAS-MARSALET, Professeur — *Président*
R. SARIC, Professeur ..... — *Juges*
M. BERGOUIGNAN, Agrégé ..... — *Juges*
J. RIVIÈRE, Agrégé ..... — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1956

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 — N° 253

AMMONIUMS QUATERNAIRES et ACTIVITÉ MUSCULAIRE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 14 Décembre 1956

PAR

William MAZZA

Diplômé de Médecine Tropicale
Certifié de Chimie Biologique

Né le 21 Février 1930, à ARNÉGUY (Basses-Pyrénées)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse

MM. P. DELMAS-MARSALET, Professeur — *Président*
R. SARIC, Professeur ..... — *Juges*
M. BERGOUIGNAN, Agrégé ..... — *Juges*
J. RIVIÈRE, Agrégé ..... — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1956

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. Dupérié, Chelle, G. Portmann.
DOYEN : M. Sigalas. — **ASSESSEUR** : M. Tayeau.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. Mandoul, Andérodias, Rocher, Lande, Duvergey, Carles, Leuret, Charrier, Dubreuil, Cruchet, Perrens, Beauvieux Creyx, Mauriac.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	De Grailly
—	Broustet
Clinique chirurgicale	Papin
—	Massé
Clinique d'accouchements	M. Rivière
Clinique gynécologique	Magendie
Anatomie pathologique et microscopie clinique	Léger
Anatomie	Dufour
Anatomie générale et histologie	Mayer
Hygiène et Clinique de la tuberculose	Piéchaud
Médecine légale et médecine du travail	Dervillée
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	Reboul
Chimie	Mesnard
Matière médicale	Masquelier
Pharmacie	Vitte
Physiologie	Fabre
Clinique médicale des maladies des enfants	Fontan
Zoologie et parasitologie	Sigalas
Pathologie générale et expérimentale	Saric
Clinique ophtalmologique	Bessière
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Pouyanne
Clinique médicale et des maladies infectieuses	Aubertin
Chimie biologique et médicale	Tayeau
Physique médicale et pharmaceutique	Piffault
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	Moretti
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Joulia
Clinique des maladies des voies urinaires	Darget
Clinique des maladies nerveuses et mentales	Delmas-Marsalet
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. Portmann
Toxicologie et hygiène appliquée	Castagnou
Clinique odonto-stomatologique	Dubecq
Botanique et cryptogamie	Girard
Thérapeutique	F.-J. Traissac
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Dubarry
Carcinologie	Lachapèle

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. Blanquet (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. Mahon (Obstétrique), Pautrizel (Parasitologie), Mlle Rougier (Physiologie), M. Moustardier (Bactériologie) M. Cazaux (Pharmacie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS:

	MM.
Anatomie	Rigaud
—	Cabanie
Biochimie médicale	Neuzil
Pathologie expérimentale	Faure
Physique médicale	Duhamel
Pharmacie (1re Section)	R. Golse
—	Romain
Pharmacie (2e Section)	Quilichini

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. Stoll (Histologie), M. Marquevielle (Biologie Médicale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	Bergouignan
—	Leng-Lévy
—	Lavignolle
—	Martin-Dupont
—	David-Chaussé
—	J. Rivière
Chirurgie générale	Laumonier
—	Chavannaz
—	Villar
—	Tingaud
—	Depaulis
—	Darmaillacq
Obstétrique	Chastrusse
—	Faugère
Ophtalmologie	Corcelle
Oto-rhino-laryngologie	Despons
—	M. Portmann
Dermatologie et syphiligraphie	Le Coulant
Pédiatrie et puériculture	Verger
Médecine légale et médecine du travail	L'Epée
Odonto-stomatologie	Benoit
Urologie	Lange
Neurologie et psychiatrie	Blanc
Pneumo-phtisiologie	Fréour

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	Laumonier
Accouchements	Chastrusse
—	Faugère
Puériculture	Verger
—	Péry
Législation pharmaceutique	Coustou
Cryptogamie	Laubie
Obstétricie sociale	Mahon
Organographie et physiologie végétale	Tempère
Chimie biologique analytique	Marquevielle
Chimie analytique	Babin
Pathologie chirurgicale	Villar
—	Chavannaz
—	Tingaud
—	Darmaillacq
—	Laporte
Zoologie pharmaceutique	Bailenger
Physiologie	Mme Linguette
Toxicologie et Hygiène	Mlle Larcebau
Phytopharmacie	Cortesi
Droit médical international	Auby
Médecine légale	L'Epée
Séméiologie médicale	J. Rivière
Séméiologie chirurgicale	Depaulis
Embryologie	Stoll
Pathologie médicale	Bergouignan
—	Leng-Lévy
—	Lavignolle
—	David-Chaussé
—	Rivière
—	Martin-Dupont

Le Secrétaire principal de la Faculté : André Gayraud.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

In Memoriam

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES

A Monsieur le Médecin Général de 2e classe P. LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole du Service de Santé de la Marine
et de la France d'Outre-Mer
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de guerre 1939-1945
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre 1939-1945

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. RIVIÈRE

Agrégé de Médecine générale
Assistant des Hôpitaux

Pour l'accueil chaleureux qu'il nous a toujours réservé.
Nous garderons de lui surtout le souvenir d'un ami.

Monsieur le Docteur M. BERGOUIGNAN

Agrégé de Médecine générale
Médecin des Hôpitaux
Croix de guerre 1939-1945
Chevalier des Palmes Académiques

Auprès de qui il n'y a que possibilité d'enrichissement.
Au chevet du malade, son exemple a été précieux pour nous.
Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur R. SARIC

Professeur de Pathologie générale expérimentale
Médecin des Hôpitaux
Officier des Palmes Académiques

De lui, nous avons appris à modeler notre pensée et à nous pencher sur le malade.
Nous ne pourrons oublier celui qui suscita en nous tant d'enthousiasme.
Nous le remercions de tout ce que nous lui devons.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. DELMAS-MARSALET

Professeur de Clinique des Maladies nerveuses et mentales
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre
Officier des Palmes académiques

Nous avons trouvé en lui le Maître bienveillant qui sut nous prodiguer conseils et encouragements et nous faire découvrir l'être humain derrière le malade.

Puisse-t-il trouver ici un témoignage de notre profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis quelques années déjà, l'étude des ammoniums quaternaires a retenu l'attention de nombreux auteurs. C'est à cette classe de substances, en effet, qu'appartient l'acétylcholine, un des principaux médiateurs chimiques dont la présence et la mise en jeu ne font plus de doute au niveau de la jonction neuromusculaire.

Parmi les dérivés ammoniums quaternaires se rangent de nombreuses substances naturelles qui ont été le point de départ de synthèses multiples, tant et si bien qu'il est assez difficile de vouloir mener une étude complète et détaillée de l'ensemble de ces composés. Cependant dans cet ensemble, nous nous attacherons au grand groupe des curarisants. Déjà, en 1868, Brown et Fraser reconnaissaient le pouvoir curarisant de l'ion onium. La chimie synthétique fut féconde et, dans le seul domaine de l'anesthésie, le choix des curarisants offerts est assez vaste.

Pour notre part, nous bornerons cette étude à quelques-unes de ces substances d'usage courant dans la pharmacopée. Notre travail, de par le caractère même des produits envisagés, portera sur les modifications du tonus musculaire consécutives à leur emploi, modifications qui seront objectivées grâce à deux méthodes mises au point par notre Maître, le Professeur Delmas-Marsalet ; il s'agit de la myographie analytique et de la pharmacodynamie-retard-locale. Pour situer le problème dans le domaine de la physiopathologie musculaire, nous résumerons le point de vue actuel sur le fonctionnement de la jonction neuro musculaire après avoir considéré ce qu'il en advenait de l'histologie même de cette zone si particulière.

Le plan adopté au cours de ce travail sera le suivant :

— Vue d'ensemble sur les dérivés de l'ammonium quaternaire.

— Histologie de la jonction myoneurale.

— Fonctionnement de la jonction myoneurale ;

— myographie analytique et pharmacodynamie-retard-locale-appliquées à quelques dérivés de l'ammonium quaternaire.

PHARMACODYNAMIE DES DÉRIVÉS DE L'AMMONIUM QUATERNAIRE

Cette étude, basée sur l'examen comparatif des séries homologues d'ammoniums quaternaires, permet d'établir des relations entre leur activité biologique et leur structure chimique.

Les ammoniums quaternaires à action « curariforme » correspondent à quatre groupes :

— Alkylammonium ;

— Arylalkylammonium ;

— Composés hétérocycliques ;

— Alcaloïdes.

Ils agissent surtout au niveau des structures qui sont le siège d'une fonction cholinergique : dans le système orthosympathique, au niveau de la synapse entre la fibre préganglionnaire et les dendrites du neurone post-ganglionnaire ; dans les ganglions du système parasympathique et au niveau de la sole motrice.

Leur action, consiste en une stimulation ou bien un blocage de la transmission cholinergique, qui s'effectue suivant diverses modalités, que l'on peut ramener à trois types :

— Action muscarinique ;

— Action nicotinique ;

— Action curarisante.

A. — Action muscarinique

Exerçant son action sur les fibres post-ganglionnaires parasympathiques la muscarine est hypotensive, augmente le tonus des muscles bronchiques et intestinaux, provoque un myosis intense, arrête ou ralentit les battements cardiaques et accroît le flux salivaire.

L'excitation du pneumogastrique présente des effets semblables. Après que Loewi eut découvert la substance vagale qui n'était autre que l'acétylcholine, on considéra cette dernière comme la substance muscarinique physiologique. On la retrouve au niveau de toutes terminaisons para-sympathiques excitées, et son injection détermine les mêmes réactions que la muscarine. Les effets présentés par les ammoniums quaternaires de ce type-là sont dits « muscariniques ».

L'intensité des effets muscariniques liée à l'action de l'acétylcholine se trouve limitée par le jeu de cholinestérases : la choline, produit d'hydrolyse de l'acétylcholine par les cholinestérases est 200 à 100.000 fois moins active que l'acétylcholine.

Certains dérivés de l'ammonium quaternaire qui ne réagissent pas aux cholinestérases exercent une action muscarinique plus prolongée que l'acétylcholine : par exemple la carbaminoylcholine, ou l'acétyl β méthylcholine.

On peut prolonger la durée d'action de l'acétylcholine en inhibant les cholinestérases par l'ésérine, la prostigmine, ou le diisopropylfluorophosphate (D.F.P.) ou le tétraétylpyrophosphate (T.E.P.P.).

Par contre, l'atropine est le meilleur des antagonistes des substances à action muscarinique.

Il semble que l'action muscarinique soit en relation avec la structure générale de la molécule et en même temps avec la structure de certains groupements à l'intérieur de cette molécule. Pour Welsh et Taub l'amyltriméthylammonium

est le plus actif de la série alkyltriméthylammonium : il s'ajusterait le mieux au récepteur cellulaire, d'ailleurs il possède une chaîne de même longueur que l'acétylcholine.

B. — Action nicotinique

L'injection par voie intraveineuse à l'animal de certains dérivés ammoniums quaternaires détermine une augmentation de la tension artérielle et une stimulation de la fonction respiratoire. Si quelques-uns de ces dérivés possèdent une action muscarinique, on peut prévenir les effets par une injection d'atropine. Ces réactions correspondent à celles de la nicotine : aussi les substances réagissant de façon identique sont-elles appelées substances à action nicotinique.

L'action de la nicotine au niveau des ganglions orthosympathiques se ramène à celle de l'acétylcholine.

Parmi les dérivés ammoniums quaternaires à action nicotinique on n'en connaît aucun qui possède cette propriété à un degré aussi élevé que la nicotine. L'hydrate de tétraméthylamonnium, premier terme de cette série, est moins actif que la nicotine pour provoquer l'hypertension. L'héxyltriméthylammonium, au contraire, se rapproche davantage de la nicotine. Le siège de l'action nicotinique se situant au niveau de la synapse, il peut se produire soit une facilitation, soit un blocage de l'influx nerveux à ce niveau. Entre ces deux mécanismes se situe toute la gamme des substances dont le pouvoir stimulant et le pouvoir paralysant se trouvent combinés suivant des rapports variables.

Le tétraéthylammonium (T.E.A.), au contraire, paralyse d'emblée les synapses. Il est antagoniste de son homologue inférieur, le tétraméthylammonium qui, lui, est un excitant ganglionnaire. Le T.E.A. inhibe les effets cardiaques de la stimulation vagale, mais n'inhibe pas ceux de l'acétylcholine.

Le blocage au niveau de la synapse par le T.E.A. ne peut être absolu, sa structure s'apparente à celle du récepteur ganglionnaire, il y a donc compétition avec l'acétylcholine. Le T.E.A. est en effet un faible curarisant. En pratique, au nivean de la synapse, le volume de la décharge acétylcholinique consécutif à une excitation ne peut dépasser une certaine valeur, et comme avant d'obtenir une réponse sa concentration doit atteindre un certain taux, le bloc par T.E.A. peut être pratiquement complet.

La spécificité d'action du T.E.A. ne se borne pas aux synapses ganglionnaires. Le T.E.A. agit au niveau des plaques motrices à des doses plus élevées.

C. — Action curarisante

Avec Hunt et Kuffler, l'auteur critique les termes de curarisation et d'agent curarisant quand il ne s'agit pas du curare lui-même. Car le blocage de la transmission neuromusculaire ne se fait pas de façon univoque et dans la classe même des ammoniums quaternaires certains sont antagonistes du curare. Le terme de « curarimimétique » lui paraît préférable. Il envisage ensuite quelques dérivés susceptibles d'interrompre la transmission neuromusculaire.

Curare.

Son action s'exerce non seulement au niveau de la sole motrice mais encore sur le système nerveux central stimulant les centres vaso moteurs, cardiaques, respiratoires et surtout ceux qui commandent aux glandes salivaires et aux bronches. Comme beaucoup de dérivés de l'ammonium quaternaire, il inhibe l'action des cholinestérases *in vivo* et *in vitro*, mais l'effet n'est pas assez marqué pour provoquer des manifestations cholinergiques.

Flaxedil.

Offre des avantages sur le curare. Son injection rapide dans la circulation ne provoque aucune modification tensionnelle. Les muscles intercostaux, ceux de la glotte et du diaphragme sont les derniers à se paralyser. L'ésérine et la prostigmine sont efficaces contre la paralysie produite par le Flaxedil.

De l'étude comparée de ces produits, Bovet et ses collaborateurs, concluent à l'effet favorable de la pluralité des fonctions ammonium quaternaire de la molécule en ce qui concerne le pouvoir curarisant. Les curares de synthèse présentent dans leurs molécules plusieurs fois le « chaînon choline ». Dans ces conditions ils manifestent vis-à-vis de l'acétylcholine un antagonisme qui est proportionnel à leur action curarisante. Ces faits, d'après Bovet, constituent une démonstration supplémentaire d'un facteur acétylcholinique de la transmission de l'influx.

Iodure de decamethonium (C 10).

Produit de synthèse réalisé par Barlow et Ing, possédant deux groupements ammoniums quaternaires. Il se montre le plus puissant de cette série de dérivés pour inhiber la transmission neuromusculaire. Ces auteurs, comparant l'action du tubocurare, du flaxedil et du C 10, constatent que les deux atomes d'azote sont séparés par 10 carbones. L'action si intense des sels possédant ce caractère structural pourrait être due au fait que les deux atomes d'azote se fixeraient simultanément sur la substance réceptrice, ce qui renforcerait la fixation de la molécule.

Sels d'alkyltriméthylammonium.

Les auteurs constatent que les sels de cette série ont une activité inhibitrice variable. Elle est maximum pour le butyl et l'hexyltrimétylammonium. Ces deux produits étant 30 fois plus puissants que l'octyltrimétylammonium.

L'injection répétée de butyltrimétylammonium entraîne un blocage de plus en plus grand. Au moment où ce blocage est maximum, l'injection de tubo-curare n'ajoute rien, au contraire, il accélère la libération de la transmission. Si on l'introduit au niveau d'une jonction neuromusculaire paralysée par le tubo-curare, on constate que le blocage cède comme si on avait injecté de la prostigmine.

Le mécanisme de la curarisation par les dérivés ammonium quaternaire reste du domaine de l'hypothèse. Les phénomènes bio-électriques qui s'y rapportent seront envisagés au chapitre du fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Pour Coppée, il y aurait au niveau de la sole motrice, combinaison entre le dérivé ammonium quaternaire et un complexe organo-potassique. Cette combinaison rendant inutilisable le complexe organo potassique qui, réagissant avec l'acétylcholine, permet la transmission de l'influx.

A côté du blocage de la transmission neuromusculaire par le curare, on connaît celui qui existe dans certaines conditions avec l'acétylcholine. Quand sa concentration augmente surtout en présence d'un anticholinestérasique, il y a interruption de la transmission neuromusculaire : le muscle est inexcitable par le nerf. Par exemple : après avoir reçu du diisopropylfluorophosphate qui diminue l'activité cholinestérasique, des animaux présentent une sensibilité particulière à l'acétylcholine : celle-ci exerce une activité curariforme prolongée.

Le butyltrimétylammonium (alkyltrimétylammonium) interrompt la conduction neuromusculaire parce qu'il charge la plaque motrice d'un acétylcholinomimétique stable. D'ailleurs, si on fait agir un anticholinestérasique qui augmente le taux d'acétylcholine, l'inhibition s'accentue.

A côté des substances bloquant la transmission synaptique se trouvent, parmi les ammoniums quaternaires, des dérivés à action décurarisante dont le prototype est la prostigmine.

Cette propriété serait fonction du caractère anticholinestérasique du produit. De façon générale, le mécanisme anticurare peut se manifester de plusieurs manières :

— Cas des substances qui n'exercent aucune influence anticholinestérasique et qui agiraient en qualité d'acétylcholinomimétiques stables : par exemple le butyltrimétylammonium.

— Celles capables d'inhiber les cholinestérases augmentant la concentration d'acétylcholine au niveau de la sole motrice. Selon leur structure moléculaire elles pourraient combiner cette action à celle d'acétylcholinomimétique stable.

— De nombreux dérivés de l'ammonium quaternaire sont de puissants sensibilisants de l'adrénaline ; or, on connaît l'action décurarisante de celle-ci.

Il ressort de cette vue d'ensemble que les ammoniums quaternaires constituent une classe de composés dont les propriétés sont assez bien définies mais dont les mécanismes d'action demeurent au stade des hypothèses.

STRUCTURE DE LA ZONE DE JONCTION-MYONEURALE

La notion de médiateur chimique, introduite par Dale et Feldeberg, fit faire de grands progrès à la connaissance du fonctionnement de la synapse myoneurale. L'étude de son substratum anatomique, au contraire, bien que poussée loin par certains points présente encore des lacunes.

Les premières descriptions remontent à Doyère qui, en 1840, montre la présence de monticules granuleux ou colline faisant corps avec la fibre musculaire, là où se divise une fibre nerveuse. Rouget, en 1862, généralise cette notion à tous les vertébrés.

Les travaux les plus récents sont dus à Khune, Cajal Del Rio Hortega, Tello, de Castro, Boeke, Weber, Iwanaga, et en France, Couteaux et Noel.

Le mérite de ces deux derniers auteurs fut d'appliquer à la jonction neuromusculaire les méthodes de colorations vitale et post-vitale du protoplasme alors que, jusque là, on employait presque uniquement la méthode d'imprégnation métallique réservée au système nerveux. Les colorations vitale et post-vitale utilisent le bichromate formol de Regaud post-chromisées pendant 20 jours dans du bichromate de potassium à 3 °/₀₀. La coloration est faite avec l'hématoxyline de fer de Heidenhaim.

Avant d'envisager la structure proprement dite de la zone de jonction myoneurale et de ses éléments constitutifs, il est nécessaire de définir cette formation.

Pour Noel, la plaque motrice est définie comme « la ramification nerveuse terminale au sein d'une masse protoplasmique granuleuse et nuclée, la sole ».

Il y reconnaît les éléments de toutes les synapses : « épanouissement de la fibre motrice (élément affecteur) au sein d'une masse protoplasmique (élément intermédiaire) située au contact des myofibrilles (élément affecteur) ».

Pour Couteaux, la zone myoneurale est caractérisée par la jonction d'une fibre nerveuse motrice et d'une fibre musculaire comprenant : l'arborisation terminale du neurite, les éléments cellulaires de même origine que les cellules de Schwann qui accompagnent l'arborisation (téloglie), le sarcoplasme situé au voisinage des rameaux nerveux (sarcoplasme juxta terminal) lequel présente en dehors de ses noyaux et de ses granulations des organites spéciaux.

Chacune des différentes formations entrant dans la constitution de la zone de jonction neuromusculaire a été l'objet de nombreux travaux, surtout pour essayer d'en déterminer l'origine.

Etude des constituants de la zone de jonction myoneurale.

L'arborisation terminale a été la mieux étudiée en raison de sa facilité de coloration. Le rameau afférent conserve ses gaines de Henlé, de myéline et de Schwann jusqu'au niveau de la fibre musculaire. Ensuite, la gaine de Henlé se raccorde au sarcolemne. Elle contient beaucoup de noyaux intensément sidérophiles, connus depuis Ranvier sous le nom de noyaux vaginaux. La gaine de myéline, plaquée contre l'axone, présente une terminaison brusque au point où le rameau nerveux rencontre l'ensemble sole-muscle. Suivant les auteurs, la destinée de la gaine de Schwann est variable. Pour Ranvier elle se prolonge autour de la terminaison nerveuse ; pour Cajal, elle se termine avec la gaine de myéline. Pour Couteaux et Noel la gaine de Schwann fait partie, semble-t-il, de la plaque motrice.

L'arborisation nerveuse terminale proprement dite fut décrite par Cajal et l'Ecole espagnole, comme un réseau de neurofibrilles anastomosées, continuant celui de l'axone. Aux extrémités de cet appareil neurofibrillaire se trouvent des anses, des anneaux, des raquettes, le tout formant un système clos susceptible d'assurer le transit de l'influx nerveux et qui serait le substratum morphologique de la « substance réceptive » de Langley.

Pour Boeke, la présence d'un réseau périterminal assurerait une connection syncytiale entre le nerf et le muscle.

Ce réseau périterminal comprendrait deux parties :

— L'une de structure alvéolaire unissant neuroplasme et sarcoplasme ;

— L'autre réticulaire logé dans les alvéoles de la première et réunissant neurofibrilles et myofibrilles.

Hillarp a retrouvé une structure semblable au réseau périterminal de Boeke, mais il ne reconnaît pas sa nature nerveuse et sa continuité avec les myofibrilles.

De Castro et Weber nient l'existence de ce réseau.

Weber a décrit : « Un appareil métaterminal : minces filaments épais d'une fraction de micron, et renforcés de quelques granules minuscules, allant aux noyaux de la sole et souvent au delà, contre la membrane de la fibre musculaire, très près des myofibrilles ». Il n'a jamais constaté de formations syncytiales identiques au réseau périterminal de Boeke. Elles correspondraient, selon lui, à un des états fonctionnels de la synapse.

L'existence de ce réseau semble admise par Noel, qui pense que cette structure se présente *in vivo* mais modifiée par des colorants. Il estime que « la ramification terminale est formée par des axones complets ».

La position de Couteaux est différente, la terminaison nerveuse est formée « de l'arborisation du neurite, axiale, que rien

ne permet de considérer comme entourée de neuroplasme ». « De la gaine de téloglie, arborisation à branche plus épaisse que le neurite et de caractère syncytial. »

Ces éléments terminaux auraient une position très superficielle et ce fait joint à l'absence de gaine de myéline conférerait à cette région privilégiée une sensibilité élective aux agents pharmacodynamiques ; d'autant plus que sa vascularisation est particulièrement fournie comme l'a montré Noel.

Après avoir envisagé ce que pensaient les différents auteurs de l'arborisation nerveuse terminale, nous considèrerons leurs opinions respectives concernant la sole et son origine.

Alors que les classiques estimaient que la sole était située au-dessous du sarcolemne (situation hypolemmale), Noel et Couteaux ont montré qu'elle se trouve au-dessous de la gaine de Henlé qui s'évase au niveau de la jonction myoneurale.

La sole proprement dite est constituée d'un protoplasme riche en noyaux, avec un chondriome abondant.

Origine de la sole.

Très controversée, l'Ecole espagnole avec Cajal, Del Rio Hortega et Tello croit à son origine sarcoplasmique exclusive.

Rouget fut le premier à soutenir l'origine nerveuse seule ; cette opinion devint celle d' Iwanaga et enfin de Noel. Ce dernier pense que, seule l'histologie pure permet de déterminer l'origine de la sole motrice. Il estime que le chondriome de la sole (télosomes) est différent de celui du muscle et présente une spécificité telle qu'il permet de caractériser la sole comme organe en soi : en effet, le curare détruit les télosomes sans toucher les sarcosomes.

D'autre part, il n'a pas mis en évidence de formation spéciale entre neuroplasme et sarcoplasme. « Le téloplasme (protoplasme de la sole) est partout affronté au sarcoplasme ». S'il existe une membrane synaptique,c 'est là qu'elle doit se

trouver « comme une sorte d'interface » qui serait le siège de phénomènes physico-chimiques, et qui enverrait entre les myofibrilles de minces tractus téloplasmiques.

Cette théorie se trouve résumée dans l'opinion émise par Iwanaga en 1925 : « La plaque motrice est un nerf étalé avec tous ses éléments constitutifs habituels à la surface du muscle ».

L'origine mixte neuromusculaire a été défendue par Boeke et en France par Couteaux.

L'étude de la synapse myoneurale amène Couteaux aux résultats suivants : mise en évidence d'une membrane qui se continue avec le sarcolemne, d'où existence d'une discontinuité confirmant ainsi la théorie du neurone.

Cette délimitation du sarcoplasme permet d'établir que les rameaux nerveux, ne pénètrent pas dans la profondeur du sarcoplasme mais dépriment seulement sa surface en gouttières : « gouttières synaptiques ». Donc, la terminaison nerveuse n'est pas en position hypolemmale par rapport au sarcolemne. Les neurofibrilles sont entourées d'une gaine syncytiale de même origine que la gaine de Schwann. Parmi les différentes sortes de noyaux, les noyaux fondamentaux sont équivalents des noyaux des fibres musculaires, ce que Noel refuse d'admettre. L'accord est fait pour les autres noyaux, noyaux vaginaux inclus dans la gaine de Henlé, et les noyaux de l'arborisation qui sont des noyaux Schwanniens.

Une dernière formation a été décrite par cet auteur chez les mammifères, reptiles et batraciens : l'appareil sous-neural : « appartenant au sarcoplasme et dont l'intégrité semble dépendre de l'arborisation névritique, existant seulement sous les gouttières parcourues par des rameaux nerveux. La coloration postvitale le montre constitué d'organites de forme probablement lamellaire, attachés à la membrane qui continue le sarcolemne au niveau des gouttières synaptiques ».

Le protoplasme juxta-terminal, d'après COUTEAUX, accompagne tout rameau nerveux au niveau de son contact avec la myofibrille. D'aspect granuleux (l'appareil sous-neural appartient à ce protoplasme juxta-terminal) il participerait au fonctionnement de la synapse, jouant un rôle dans l'apparition du potentiel de la plaque motrice dont les caractères seront envisagés au chapitre suivant. C'est dans cette région, en outre, que l'on trouverait les plus fortes concentrations musculaires en cholinestérase.

L'auteur s'appuie sur le fait que dans le système nerveux central l'enzyme est localisé dans la zone toute superficielle des neurites et de leurs rameaux terminaux.

Pour déterminer l'origine de la sole, COUTEAUX utilise les constatations qui découlent de ses travaux sur la plaque motrice chez l'adulte, et sur la formation embryologique de celle-ci. Il considère qu'au cours de l'histogénèse, la sole se forme aux dépens de la fibre musculaire et de la gaine de SCHWANN et qu'ensuite : « la fibre nerveuse et la fibre musculaire acquièrent par une sorte d'induction réciproque, qui s'exerce au cours de leur développement, des propriétés morphologiques et biochimiques qu'elles ne présentent nulle part ailleurs au même degré ».

Ainsi donc, si l'accord est fait sur certains points, il n'en demeure pas moins que de sérieuses divergences d'ordre histologique persistent chez des auteurs utilisant les mêmes méthodes de colorations. Il est à noter cependant que, dans les deux cas, il s'agit de recherches pratiquées sur l'animal ; peut-être est-il difficile d'en tirer des conclusions pour l'homme.

FONCTIONNEMENT DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

Après avoir vu quels étaient les renseignements que l'on pouvait attendre de l'histologie, nous envisagerons les résultats consécutifs aux travaux portant sur le fonctionnement de la zone de jonction myoneurale. Parmi les auteurs qui ont étudié ce problème nous retiendrons les noms de HUNT et de KUFFLER qui en ont fait une mise au point.

Etudiant l'action du curare, Claude BERNARD montra le premier, la valeur fonctionnelle de la plaque motrice. Ses expériences classiques démontrèrent que cet agent bloquait la transmission de l'influx nerveux au muscle sans effet apparent, soit sur le tronc nerveux, soit sur les fibres musculaires elles-mêmes. Les expériences de LANGLEY ensuite, montrèrent que la nicotine entraînait des réponses musculaires plus importantes lorsqu'on l'appliquait sur des zones spécifiques.

Les travaux de DALE, BROWN, FELDBERG et KUFFLER et bien d'autres mirent en évidence un médiateur chimique au niveau de la plaque motrice du muscle squelettique. Enfin, les recherches des variations de potentiels au niveau de la plaque motrice conduisirent à la découverte du potentiel de la plaque motrice (P.p.m.) constituant un chaînon entre l'influx nerveux et la réponse musculaire. La démonstration du P.p.m. donnée par KUFFLER ne nécessite qu'un dispositif assez simple : une fibre musculaire avec sa fibre nerveuse motrice : une boucle dont la concavité épouse la section de la fibre musculaire, boucle servant de support à une goutte d'acétylcholine.

Cette boucle sert de conducteur afin d'enregistrer des potentiels. Lorsqu'elle s'applique sur la zone de jonction, on note, suivant le cas, un potentiel avec réponse musculaire ou bien un potentiel sans réponse musculaire : ce dernier correspond au P.p.m.

Les variations électriques qui se produisent à ce niveau permettent d'élucider en partie le mécanisme par lequel un influx nerveux se transforme en une perturbation électrique musculaire qui se propage. Ce fut l'étude des P.p.m. qui apporta quelques éclaircissements sur le rôle joué par l'acétylcholine (ACh.) au niveau de la jonction neuromusculaire.

Ces P.p.m. se développent chaque fois que l'influx nerveux atteint la plaque motrice et se ramènent à une dépolarisation locale de la membrane musculaire en deçà de la plaque motrice, Quand cette dépolarisation atteint un certain seuil, il se développe des influx se propageant sur la membrane musculaire tout autour de la plaque motrice. On arrive à détecter ces P.p.m. isolés lorsque le muscle a été soumis à la fatigue ou à une curarisation. Pour les auteurs, il est clair que le P.p.m. représente la manifestation électrique des événements produits au niveau de la plaque motrice lors de l'arrivée d'un influx nerveux, le reliant à l'influx musculaire consécutif.

Les processus qui sont en relation avec le P.p.m. pourraient être appelés « facteur de transmission » de l'influx nerveux. Les caractéristiques de ce facteur de transmission ne sont pas encore bien précisées. L'expérience qui consiste à exciter un nerf moteur à quelques microns de la plaque motrice objective l'existence d'un temps de latence avant que ne se développe le P.p.m. Certains considèrent ce délai synaptique comme un argument s'opposant à la nature électrique de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la zone de jonction neuromusculaire. D'autre part, ce temps de latence n'est pas changé par le curare ou les anticholinestérasiques.

La suite des phénomènes à la jonction neuromusculaire serait donc la suivante :

Influx nerveux → facteur de transmission →
P.p.m. → influx musculaire

L'influx musculaire provoque alors l'activation des processus contractiles tandis qu'il se déplace le long de la fibre musculaire.

Le P.p.m. dépolarise la région tout autour de la plaque motrice et, de cette façon, fait naître l'influx musculaire lorsque ce potentiel a atteint un certain seuil. Si l'action du facteur de transmission a été réduit par la fatigue ou la curarisation, l'intensité, seuil de la dépolarisation responsable de l'influx musculaire ne sera pas atteinte, et l'on décèlera un P.p.m. isolé sans influx musculaire. Avant qu'une telle paralysie soit atteinte, le P.p.m. aura été réduit du tiers par rapport à sa valeur originale.

Pour les auteurs, la question primordiale n'est pas de savoir comment prend naissance l'influx musculaire, mais comment l'influx nerveux donne naissance au « facteur de transmission », et quelle en est sa nature.

En fonction de ces données nouvelles, on a étudié l'action de certaines drogues sur la jonction myoneurale.

L'acétylcholine.

Elle s'est montrée, en particulier, un agent électif, efficace à doses infimes, de l'ordre du gamma, provoquant un train de décharges musculaires. La dépolarisation produite par l'acétylcholine sur le muscle mise en évidence par Cowan, se confine aux plaques motrices. L'enregistrement pratiqué au niveau de la plaque motrice montre que l'acétylcholine entraîne une dépolarisation qui, si elle est suffisamment intense, provoque un influx musculaire. Au contraire, si l'on fait agir un anticholinestérasique, il se produit un blocage de la transmission

neuromusculaire. En effet, la persistance de l'ACh. entraîne une dépolarisation qui se propage aux fibres musculaires. Or, pendant cette dépolarisation, la fibre musculaire est inexcitable électriquement.

Iodure de décaméthonium.

Il agit différemment du curare (Paton, Zaimis, Buttle...). Son action se rapproche de celle de l'acétylcholine. Il intervient au niveau de la jonction neuromusculaire : en effet, si l'on obtient une paralysie complète de l'activité musculaire volontaire, on peut obtenir cependant une réponse à l'excitation électrique directe. L'ACh. entraîne des variations électriques qui donnent naissance au potentiel d'action associé à la contraction. Cette variation électrique se ramène à une dépolarisation. Cette dépolarisation existe aussi avec l'iodure de mécaméthonium, durant plus longtemps, car il n'est pas détruit par les cholinestérases. De cette façon, après la brève contraction musculaire accompagnant la dépolarisation, la fibre se trouve incapable de répondre aux influx nerveux jusqu'à ce qu'elle ait retrouvé son état antérieur. En fait, une condition de blocage neuromusculaire est réalisée.

Curare.

Hunt et Kuffler estiment que le curare agit en prévenant la dépolarisation causée par l'influx nerveux.

D'autres substances ont été étudiées, mais comme la connaissance de leurs propriétés physicochimiques n'est pas très bien déterminée, on ne peut en tirer de conclusions définitives.

ÉTUDE DES AMMONIUMS QUATERNAIRES PAR LA MYOGRAPHIE ANALYTIQUE ET LA PHARMACODYNAMIE RETARD LOCALE

A. — LA MYOGRAPHIE ANALYTIQUE

(Méthode du Professeur Delmas-Marsalet)

L'étude du muscle strié humain normal et pathologique, faite en utilisant la myographie classique, révéla au Professeur Delmas-Marsalet de nombreuses imperfections. Celles-ci résultaient de ce que le myogramme obtenu représentait une combinaison de l'activité clonique et de l'activité tonique du muscle dans une proportion inconnue.

Il devenait donc important de trouver une méthode permettant de susciter les deux types d'activité du muscle strié, et ensuite de pouvoir combiner ces deux activités suivant diverses modalités.

Le Professeur Delmas-Marsalet qualifia cette méthode de myographie analytique réservant le nom de myographie synthétique à la myographie classique qui mélange les deux activités musculaires.

L'objet fondamental de la myographie analytique peut se résumer en trois points fondamentaux :

— Réaliser dans le muscle strié humain une activité tonique isolée.

— Tandis que se développe dans ce même muscle cette activité tonique, envoyer aussi des excitations telles qu'elles susciteront des réponses cloniques.

— Considérer les résultats de cette superposition d'activité.

A) *Réalisation dans le muscle strié humain d'une activité tonique maximale*

Le courant utilisé est un « courant galvanique progressif de forme trapézoïdale ». Il est fourni par une batterie de piles de 50 volts à couplage variable. Dans le circuit se trouvent interposées des selfs de valeurs variables. Des condensateurs (de capacité allant de 0,001 micf. à 2000 micf.), sont placés en dérivation. Le pôle + aboutit à une large électrode fessière, le pôle négatif est constitué, soit par le bouton du myographe appliqué sur le muscle au point qui donne le meilleur myogramme faradique, soit par une large électrode moulée sur le muscle exploré.

La valeur du courant utilisé est habituellement comprise entre 10 et 30 milliampères. Elle correspond au maximum de l'onde trapézoïdale. Le courant s'établit progressivement en une à trois secondes. Il atteint son maximum au bout de ce temps et demeure fixe pendant un temps sensiblement égal, puis, après ce plateau, le courant décroît progressivement en 1 à 3 secondes pour revenir au 0.

Un signal marque le début du courant croissant puis la fin du plateau de courant fixe. A ce moment, le courant décroissant s'établit par le seul jeu des condensateurs et des selfs.

Dans chaque expérience, la forme exacte du courant est inscrite par un oscillographe électromagnétique placé dans le circuit d'excitation. Cette représentation directe du courant traversant réellement le muscle au moment de l'expérience a été préférée à tout énoncé de constantes de temps.

Le plus habituellement, les selfs sont réglées une fois pour toutes par tâtonnements ; seules les capacités en dérivation varient et chaque expérience est définie par la valeur des capacités ainsi que la forme correspondante de l'onde trapézoïdale donnée par l'oscillographe électromagnétique.

La contraction tonique étant obtenue par une électrode musculaire négative sera désignée par les signes (O.T.m. —).

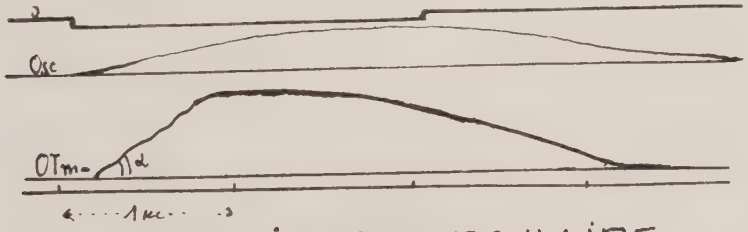
La contraction tonique est transmise au myographe humain de Marey (type Verdin). Le bouton métallique, qui sert d'électrode négative, appuie sur le muscle grâce à une fixation spéciale et transmet le gonflement à la membrane de caoutchouc. Dans le cas du biceps brachial, l'avant-bras est solidement fixé, ce qui permet d'obtenir un myogramme isométrique. Pour tout autre muscle exploré, des conditions identiques sont réalisées. Un tambour de Marey muni d'une plume à écrire inscrit la contraction.

Dans ces conditions, on voit sur la figure n° 1 :

a) La forme du courant trapézoïdal (oscillographe électromagn. O) ;

b) Le signal S ;

c) Le myogramme tonique de gonflement (O.T.) ;
le courant utilisé dans ce cas était de 20 milliampères, 30 volts (à la source) ; la capacité en dérivation était de 500 micf. La phase croissante du courant trapézoïdal durait 1,5 sec., le plateau 1 sec., et la phase descendante 1,5 sec.



ONDE TONIQUE MUSCULAIRE

(COURANT GALVANIQUE TRAPEZOÏDAL
30 volts 20 milliamp. 500 microf. en dérivation

fig. 1

La contraction tonique obtenue dans cette expérience présente les caractères fondamentaux suivants :

1° C'est une contraction lente et soutenue, d'une netteté indiscutable (elle mesure 3 cm de haut dans cette expérience) ;

2° Elle naît lentement avec un temps perdu important de 17/10 de sec. ;

3° Elle s'établit d'une manière très progressive et débute par un angle que nous nommerons désormais l'angle α ;

4° Elle atteint un maximum qui se situe à la fin du courant croissant ou pendant le plateau de courant ;

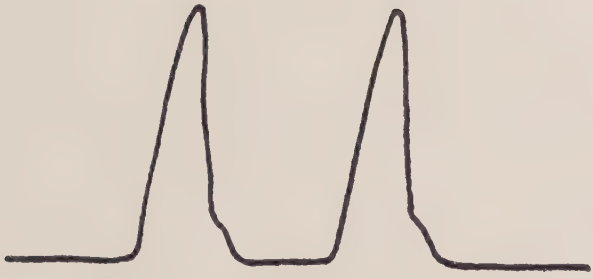
5° Elle décroît progressivement, parallèlement au courant qui diminue ;

6° Elle présente parfois des ondulations légères.

B) *Réalisation dans le muscle strié humain d'une contraction clonique maximale*

Dans les mêmes conditions d'enregistrement que pour l'expérience précédente et en utilisant les mêmes électrodes (plaque fessière et bouton du myographe), il est facile d'obtenir une secousse presque exclusivement clonique. Pour cela, nous avons utilisé les chocs faradiques extrêmement brefs donnés par un appareil d'induction dont le primaire est alimenté par un thyratron de fréquence réglable. La valeur du courant est empiriquement appréciée par la position 1, 2, 3... 10 du bouton de réglage du primaire.

En règle générale, le maximum de hauteur de la secousse clonique est obtenu pour la position 7 à 8 de notre appareil. Cette hauteur n'augmente plus avec les positions 9 et 10. La durée extrêmement courte de l'excitation (1/5.000 de sec.) fournit un myogramme presque exclusivement clonique (fig. n° 2) présentant une ébauche de tonicité post-clonique tout à fait terminale.



ONDE CLONIQUE
PAR THYRATRON FARADIQUE
fig. 2

C) *Réalisation de la superposition des activités tonique et clonique d'un même muscle strié*

Le courant galvanique trapézoïdal, doué d'activité tonigène, arrive à l'électrode moulée sur le muscle ou au bouton enregistreur du myographe de Marey (pôle négatif) et à une plaque fessière (pôle positif). Le courant faradique clonigène aboutit au bouton du myographe et à une plaque indépendante appliquée au niveau du sujet. Afin d'éviter toute dérivation de courant galvanique dans le circuit instrumental du courant faradique, un condensateur de 1 micf. de capacité est interposé dans le circuit faradique. Cette faible capacité remplit parfaitement son rôle sans modifier la forme ou l'intensité de la secousse clonique faradique.

Dans ces conditions, on recherche tout d'abord la combinaison « intensité-self-capacité » qui donne le courant trapézoïdal le plus favorable à l'obtention d'une belle contraction tonique débutant par l'angle α dont il a été question plus haut.

Ceci obtenu, on laisse le muscle au repos pendant 5 minutes au moins après avoir enregistré cette contraction tonique.

La superposition des activités tonique et clonique peut être réalisée de deux façons :

1° La contraction clonique précède la contraction tonique (O.C.m. sur O.T.m. —). Le thyratron étant réglé de telle sorte que les chocs obtenus soient maximum, on lance le courant trapézoïdal : donnant la secousse tonique maximale. Le thyratron continue à lancer ses secousses régulières, qui tombent sur l'activité tonique du muscle et se superposent à elle. On constate immédiatement que tous les sommets 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, des secousses faradiques sont à la même hauteur (fig. 3 A).

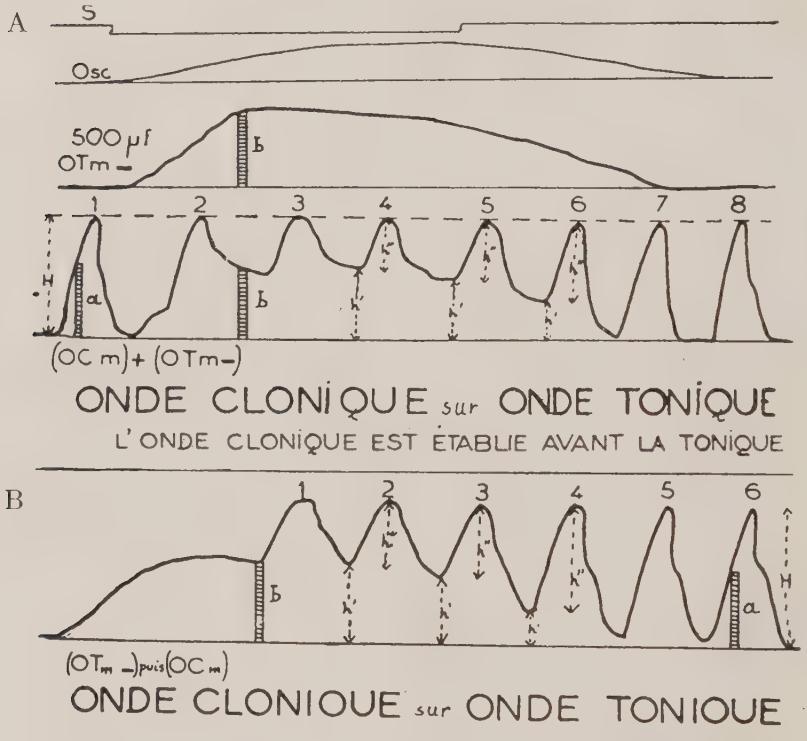


fig. 3

2° La contraction tonique précède les contractions cloniques (O.T.m., puis O.C.m.) on enregistre en premier lieu la contraction tonique puis, lorsque celle-ci a atteint une valeur importante, on lance les chocs faradiques (fig. 3 B).

On constate, ici aussi, que tous les sommets sont à la même hauteur. Quelle que soit la manière choisie, il est capital que le myogramme clonique soit maximum, ce qui nécessite le placement du bouton myographique au point moteur du muscle.

De ces expériences, on constate que la hauteur du sommet des secousses faradiques est toujours constante, que celles-ci se produisent isolément ou qu'elles se superposent à une activité tonique du muscle de degré variable. C'est ce fait particulier que le Professeur Delmas-Marsalet a désigné sous le nom de *loi des sommets*.

LA LOI DES SOMMETS

Pour notre Maître, cette loi très générale, découverte à la suite de ses expériences, peut s'énoncer ainsi : « lorsqu'un muscle strié humain mis en état de contraction tonique maximale, reçoit en plus des excitations cloniques intermittentes et maximales, le myogramme résultant n'est pas une addition arithmétique des deux modes d'activité. Ce myogramme est une combinaison, en proportions variables, d'activité tonique et d'activité clonique. Ces combinaisons d'activité réalisent un effet contractile maximum invariable, malgré la part différente que peuvent y prendre tonicité et clonicité ».

Cette loi s'applique sans exception à tout muscle sain. Par contre, lorsqu'il s'agit de muscle pathologique ou de muscle sain soumis à une action pharmacodynamique particulière, cette loi n'est plus vérifiée. Celle-ci peut s'énoncer de deux autres façons :

a) Si l'on désigne par H la valeur de l'effet contractile global, par h' la valeur prise par la partie clonique et par h'' l'effet tonique, on a l'équation fondamentale suivante :

$$H = h' + h''$$

b) Si N représente le nombre total de fibres contractiles travaillant à un certain moment sous l'effet d'une stimulation électrique, si n' représente celles qui, au même moment jouent toniquement et n'' cloniquement, on peut écrire :

$$N = n' + n''$$

Une constatation importante s'est imposée à l'auteur : les fibres qui travaillent toniquement et réalisant une élévation *b* du myogramme sont les mêmes qui travaillent ensuite cloniquement en *a* pour réaliser la même élévation (fig. 3).

D'où il résulterait que :

« Il n'y a pas dans le muscle strié humain un double appareil contractile, l'un pour la secousse tonique, l'autre pour la secousse clonique. Le même élément anatomique est capable sous l'effet d'excitations électriques convenables de répondre soit toniquement, soit cloniquement, mais pas au même instant. »

L'unité anatomique du muscle strié, conséquence directe de l'interprétation de la loi des sommets, ne pouvait s'imposer que si celle-ci se trouvait confirmée. Si, en effet, l'équation fondamentale $N = n' + n''$ est exacte, un muscle dont toutes les fibres travaillent cloniquement, ne doit pas répondre à un courant tonigène, faute de fibres disponibles. Inversement, si toutes les fibres sont recrutées au profit de l'activité tonique, un courant clonigène doit être sans effet.

Trois ordres de faits permettent d'établir le bien fondé de cette interprétation :

a) Si toutes les fibres du muscle travaillent toniquement, les excitations clonigènes sont inefficaces ;

b) Si toutes les fibres du muscle travaillent cloniquement, les excitations tonigènes sont inefficaces ;

c) Lorsque l'une des deux activités (ou clonique ou tonique) du muscle diminue, au même instant l'autre augmente, de sorte que leur somme reste constante.

Telles sont les données nouvelles qui apparaissent à la lumière de ces travaux, lesquels ont permis de mettre en évidence l'unité anatomique de la fibre musculaire. La possibilité d'obtenir une onde tonique isolée, de la combiner à l'activité clonique et de se reporter ensuite à la loi des sommets a permis de poursuivre les recherches sur le muscle strié pathologique.

Données physiologiques découlant de la loi des sommets et de son interprétation

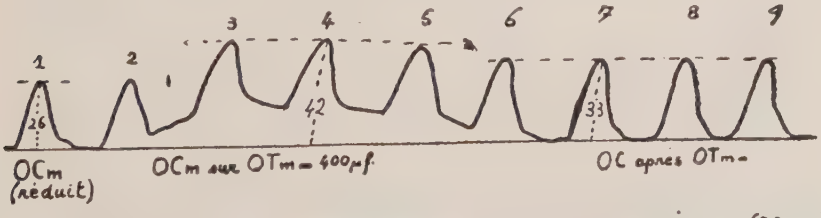
La « facilitation » tonico-clonique.

Au point de vue théorique, il était important de savoir si la production de secousses cloniques facilite le déclanchement ultérieur de la contraction tonique, et si, inversement, une activité tonique préalable favorise la clonicité.

Facilitation de la tonicité par une clonicité préalable.

Si l'on provoque, après des secousses cloniques d'une hauteur de 43 mm, une contraction tonique obtenue avec 20 milliampères et 350 microfarads, la hauteur de cette dernière sera de 36 mm. Elle sera supérieure à la hauteur de l'onde tonique (21 mm) obtenue après secousse clonique de 20 mm seulement. Dans ce deuxième cas, l'onde tonique apparaît plus tard et dure moins longtemps.

Facilitation de la clonicité par une tonicité préalable.



AUGMENTATION TEMPORAIRE DE LA CONT CLONIQUE (33 mm) APRÈS CONT. TONIQUE LORSQUE (26) LE RECRUTEMENT CLONIQUE INITIAL EST INCOMPLET.

fig. 4

Les secousses cloniques sont volontairement réduites, afin de ne pas provoquer un recrutement total de toutes les myofibrilles. Leur hauteur est de 26 mm (fig. 4).

Sous l'effet de l'onde tonique, les sommets des chocs cloniques passent à 42 mm et les contractions 3, 4 et 5 obéissent à la loi des sommets.

La contraction tonique terminée, les secousses cloniques restent à 33 mm et ne reprennent leur valeur initiale (26 mm) qu'après un certain temps. De ces résultats, l'auteur conclut que « toute fibre musculaire qui vient de travailler suivant l'un des deux modes tonique ou clonique est momentanément plus apte à travailler suivant l'autre monde ». Nous retrouverons ce fait au cours de l'étude des ammoniums quaternaires.

Les effets électrotoniques au niveau du muscle strié.

Jusqu'ici, seuls les effets de la superposition des secousses faradiques à la contraction tonique ont été étudiés. Cette contraction tonique était réalisée par un courant trapézoïdal dont le pôle négatif est au muscle (le pôle positif étant une électrode indifférente).

Si l'on refait les expériences de superposition d'activité clonique et tonique en donnant au courant tonigène une valeur et une pente d'établissement telles qu'aucune contraction tonique n'apparaisse et que tout se réduise aux effets d'électrotonus du courant galvanique trapézoïdal utilisé, on observe des variations dans la forme du myogramme obtenu suivant que l'électrode large est + ou —.

Dans l'expérience rapportée, la capacité mise en jeu était de 1950 micf (fig. 5).

A) Le pôle négatif du courant galvanique trapézoïdal est au muscle, et l'on a pris soin d'établir des contractions faradiques dont la hauteur est la moitié du maximum qui pourrait être obtenu.

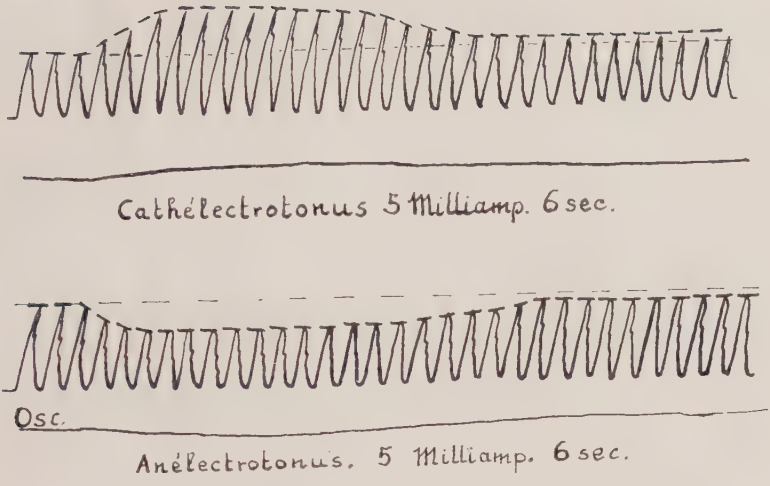


fig. 5

On constate alors que, pendant le passage du courant galvanique trapézoïdal de très faible pente, les contractions cloniques augmentent de valeur au point de réaliser parfois le maximum de contraction clonique dont le muscle est capable. Cette augmentation d'activité peut durer plus longtemps que le temps de passage du courant trapézoïdal.

B) C'est le pôle + du courant trapézoïdal qui aboutit au muscle. On établit des secousses faradiques maximales, ce qui rend l'expérience plus démonstrative. On constate que pendant le passage du courant trapézoïdal les contractions cloniques diminuent nettement de valeur. Cette diminution ne persiste pas après le passage, et peu à peu les contractions cloniques reprennent leur valeur initiale.

Devant ces résultats, l'auteur estime que :

« Le passage d'un courant constant au niveau du muscle strié humain modifie l'excitabilité de ce muscle de la même manière qu'il influence celle du nerf. L'excitabilité du muscle est augmentée par un effet de cathélectrotonus, elle est diminuée par l'autre effet d'anélectrotonus. »

B. — LA PHARMACODYNAMIE RETARD LOCALE

Les études faites jusqu'ici portaient sur le muscle sain. Il était souhaitable d'étudier ses réactions aux différentes drogues. Grâce à une nouvelle méthode : « la pharmacodynamie retard locale », le Professeur Delmas-Marsalet a pu compléter les moyens d'études du muscle strié.

Il n'est pas toujours possible d'introduire dans l'organisme humain des substances pharmacodynamiques susceptibles d'agir sur le muscle strié sans craindre des phénomènes d'intoxication générale. L'auteur a pensé qu'en injectant la substance à étudier dans le muscle lui-même et en incorporant cette substance à un véhicule retard (subtosan-retard : solution à 25/100 de polyvinyl-pirrolidone), on pouvait opérer sans danger et obtenir un effet maximum du produit.

La technique employée en général consiste à mélanger 3 ou 5 cc de ce subtosan-retard à 1 ou 2 cc de solution aqueuse de la drogue à employer. Après brassage soigneux du mélange, celui-ci est injecté dans le corps du muscle à explorer, d'abord dans la partie située sous le bouton du myographe, puis profondément en diverses directions.

Auparavant, une série d'expériences avait montré que l'injection isolée de subtosan-retard ne modifiait pas les propriétés du muscle. On pouvait donc utiliser cette méthode basée sur l'emploi de ce produit.

De nombreux essais furent entrepris, une partie fut publiée dès 1948 à la Société de Biologie de Bordeaux, en particulier dans le cas du curare.

C. — DONNÉES EXPÉRIMENTALES

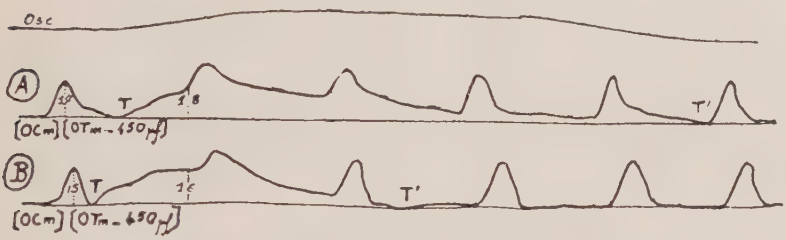
Les dérivés ammoniums quaternaires qui font l'objet de ce travail sont le tétranium, la prostigmine, la vératrine, l'acétylcholine et le curare.

Dans certains cas, à la pharmacodynamie retard-locale, ont été jointes des expériences de pharmacodynamie générale en utilisant la substance en injections intraveineuses.

1° Etude pharmacodynamique de l'acétylcholine

I. - *La figure n° 6 se rapporte à un psychopathe.*

a) Le premier tracé enregistré avant l'injection d'acétylcholine montre une contraction tonique de 18 mm dont la durée est de 26 cm (la vitesse de déroulement étant constante pendant toute l'expérience).



ACÉTYLCHOLINE-RETARD-LOCALE
Ⓐ avant . Ⓑ 8 minutes après.

fig. 6

La hauteur de l'onde clonique est de 18 mm.

La vérification de la loi des sommets témoigne de l'absence de troubles du fonctionnement du muscle.

b) Après injection d'acétylcholine dans le muscle exploré (biceps) : le mélange injecté comporte : 2 cc de solution d'acétylcholine (soit 0,20 gr), mélangé à 3 cc de subtosan-retard.

On note 8 minutes plus tard que :

— Pour l'onde tonique obtenue avec la même durée et les mêmes pentes de courant galvanique trapézoïdal que précé-

demment, la hauteur baisse à 16 mm. Elle remonte à la 14e minute à sa valeur initiale : 18 mm. La durée diminue à 15 cm pour revenir à 27 cm à la 14e minute.

— L'onde clonique de 17 mm passe 8 minutes plus tard à 15 mm pour retrouver sa valeur du début ensuite.

On note, sous l'effet de la drogue, une diminution de la réactivité du muscle tant sur le mode clonique que sur le mode tonique. De plus, la loi des sommets qui se trouvait vérifiée avant l'action de l'acétylcholine ne l'est plus après.

II. - *Enregistrement myographique obtenu sur un biceps présentant une légère atrophie.*

L'existence de fibrillations laissait supposer que la syringomyélie dont ce malade était atteint agissait sur quelques cellules des cornes antérieures de la moelle.

Les caractéristiques musculaires étaient les suivantes :

— Avant l'acétylcholine :

Onde tonique (O.T.) hauteur 26 mm.
Onde clonique (O.C.) hauteur 40 mm.

La loi des sommets n'est pas respectée.

— Après acétylcholine :

1re minute après	5 minutes après	8 minutes après
O.T. : haut. 20 mm	O.T. : haut. 12 mm	O.T. : haut. 11 mm
O.C. : haut. 38 mm	O.C. : haut. 28 mm	O.C. : haut. 27 mm

12 minutes après	15 minutes après
O.T. : haut. 11 mm	O.T. : haut. 12 mm
O.C. : haut. 27 mm	O.C. : haut. 28 mm

Dans ce cas aussi on constate que, sous l'effet de l'acétylcholine, le muscle réagit de moins en moins bien jusqu'à la 15e minute où la perturbation provoquée par le produit injecté cesse.

Ces résultats concordent avec ceux des différents auteurs qui attirèrent l'attention sur la possibilité d'obtenir un blocage de la jonction neuromusculaire au moyen de l'acétylcholine elle-même.

2° Etude pharmacodynamique du curare

Cette étude porte sur un malade présentant une contracture pyramidale. Le muscle étudié reçoit localement suivant la technique habituelle un mélange de :

— 2,5 cc de Tubo-curarine Abott en solution aqueuse (50 U).

— 2,5 cc de subtosan-retard.

Du fait de la contracture, les données précédant l'injection du curare n'ont pu être recueillies.

Après curare on note :

10 minutes après	20 minutes après	30 minutes après
O.T. : haut. 29 mm O.C. : haut. 22 mm	O.T. : haut. 28 mm O.C. : haut. 22 mm	O.T. : haut. 27 mm O.C. : haut. 19 mm

40 minutes après	50 minutes après. 10 minutes après pyridostigmine I.V
O.T. : haut. 27 mm O.C. : haut. 19 mm	O.T. : haut. 32 mm O.C. : haut. 20 mm

60 minutes après. 20 minutes après pyridostigmine I.V
O.T. : haut. 33 mm O.C. : haut. 22 mm

Bien que le muscle fût très atteint le curare a donné des résultats marqués entre la 10e et la 30e minute, ceux-ci montrent :

a) Une diminution de la hauteur et de la durée de l'onde tonique : 29 mm à 27 mm.

b) Une diminution de la secousse clonique dont le sommet s'arrondit : 22 mm à 19 mm.

c) L'adjonction de pyridostigmine révéla une tendance du muscle à retrouver un usage partiel de ses myofibrilles.

Le curare agit donc à la fois sur la fonction tonique et sur la clonique, preuve supplémentaire que l'élément influencé par le poison est unique et non double.

3° Etude pharmacodynamique de la vératrine

Les enregistrements de la figure n° 7 portent sur le biceps d'un malade atteint de syringomyélie cervico-dorsale. Les troubles musculaires ne se traduisaient que par des fibrillations sans atrophie proprement dite. La solution aqueuse de vératrine employée était constituée par :

— Vératrine : 2 cg ;

— Alcool à 80° : 2 cc ;

— Eau : 18 cc.

Le mélange retard injecté dans le muscle était le suivant :

Solution de vératrine : 1 /4 de cc, soit 1 /4 de mg.

Subtosan-retard : 5 cc.

L'étude du biceps avant vératrine avait donné :

— Onde tonique : hauteur : 21 mm ; durée : 5 sec.

Elle était obtenue avec un courant trapézoïdal (40 volts à la source, 18 milliampères, 45 micf.) :

— Onde clonique : hauteur : 50 mm.

— La loi des sommets n'était pas respectée (difficile à voir sur la figure du fait de la réduction de l'enregistrement).

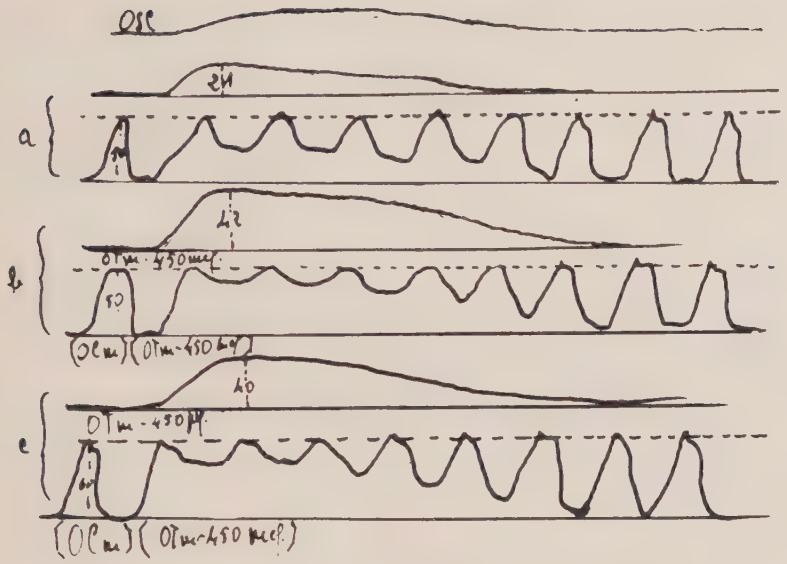


fig. 7

— Après l'injection de vératrine :

— 1 minute après : O.T. :

(hauteur : 42 mm
(durée : 10 sec O.C. : pas recherchée.

— 2 minutes après : O.T. :

(hauteur : 42 mm
(durée : 8 sec 4/5 O.C. : 50 mm.

— 3 minutes après : O.T. :

(hauteur : 40 mm
(durée : 9 sec O.C. : 60 mm.

— 4 minutes après : O.T. :

(hauteur : 39 mm
(durée : 9 sec O.C. : 48 mm.

Il ressort de cette étude trois remarques importantes :

1° Augmentation de la hauteur de la contraction tonique qui passe de 21 mm à 42 mm une minute après, tandis que sa durée passe de 5 secondes à 10 secondes.

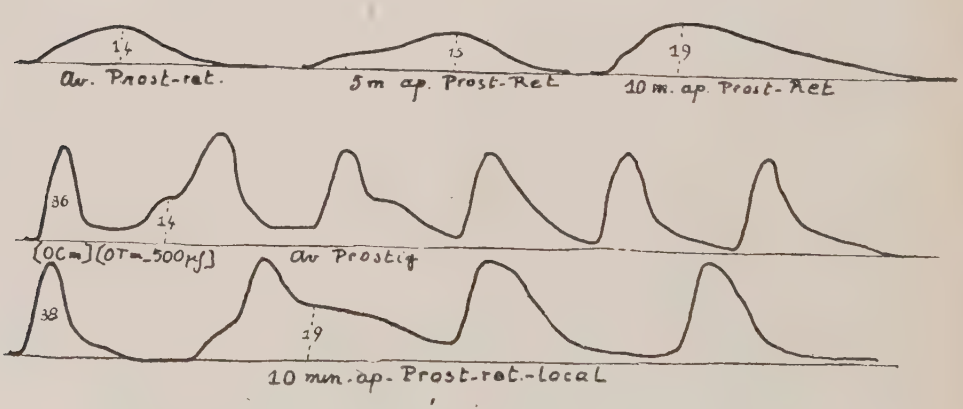
2° Augmentation de la contraction clonique qui de 50 mm passe à 60 mm à la troisième minute.

3° Modifications des contractions cloniques aussi bien isolées que surajoutées à une contraction tonique, se traduisant par un plateau (plateau vératrinique).

La loi des sommets a été vérifiée jusqu'à la troisième minute, ce qui montre combien cette drogue est active pour normaliser un muscle pathologique.

4° Etude pharmacodynamique de la prostigmine

La figure n° 8 objective les effets de la prostigmine chez un myasthénique. Les variations de hauteur et de durée de l'onde tonique apparaissent nettement : avant l'injection (14 mm)



MYASTHÉNIE (cas de B)

fig. 8

et 10 minutes après (9 mm). De même la durée augmente sensiblement. Le mélange employé est constitué de 2 cc de prostigmine associées à 3 cc de subtosan.

La contraction clonique est aussi influencée et passe de 36 mm à 38 mm.

Il résulte que ce produit améliore notablement le fonctionnement du muscle, ce qui rend bien compte des faits observés en clinique, pour la correction du trouble existant chez le myasthénique.

5° Etude pharmacodynamique du tétra-éthyl bromure ammonium spécialisé sous le nom de Tétranium

Beaucoup plus que les résultats quantitatifs, l'étude qualitative de ce médicament permet d'envisager certaines considérations fort intéressantes. La figure n° 9 représente l'enregistrement obtenu à partir du biceps d'un myasthénique.

En *A* on constate que la superposition d'une onde tonique à des chocs faradiques ne répond pas à la loi des sommets.

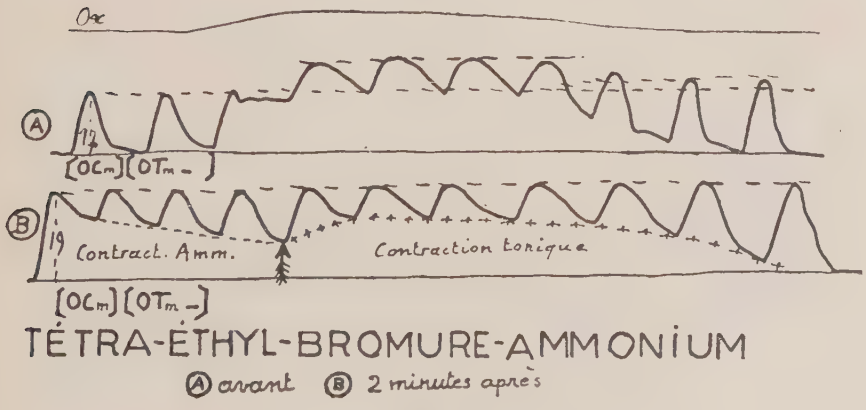


fig. 9

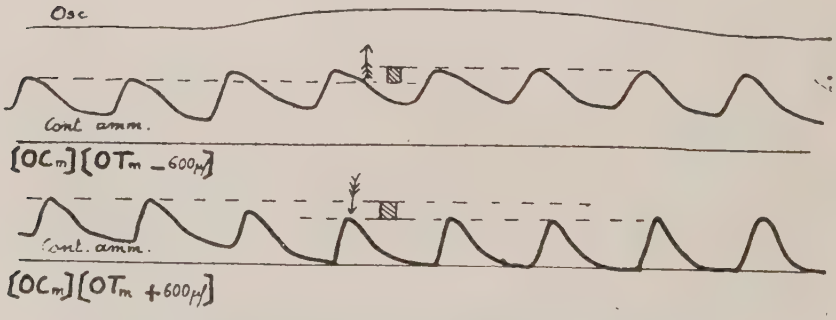
En *B* on observe :

1° Dans la première partie du tracé, tandis que le muscle s'imprègne de la substance étudiée, il se développe une activité tonique aux dépens de l'activité clonique, suscitée par les chocs faradiques. D'autre part, les sommets des contractions, dans cette première partie, sont tous au même niveau ; c'est-à-dire que la loi des sommets joue. Tout se passe comme si l'état tonique engendré par le tétranium était du même ordre que la contraction tonique donnée par un courant galvanique trapézoïdal.

2° Dans la deuxième partie du tracé, à partir de la flèche, agit une onde tonique (la flèche indique le début du courant trapézoïdal). On remarque que l'onde tonique se substitue à la contracture exercée par le tétranium. Ceci paraît confirmer que la tonicité développée chimiquement, et celle développée par le courant trapézoïdal sont de même nature.

La polarité du courant trapézoïdal n'est pas indifférente : celui qui vient d'être envisagé correspondait au pôle négatif au muscle : c'est-à-dire à un courant cathélectrotonisant.

Si maintenant on utilise le pôle positif, on constate que la tonicité chimique cède immédiatement.



EFFETS ELECTROTONIQUES − et + SUR LA CONTRACTURE PAR le T.E.B. d'AMMONIUM

fig. 10

3° Si l'on recherche les effets de polarité sur le muscle, après tétranium, sans obtenir l'inscription d'une onde tonique on constate que pour le cathélectrotonus (pôle négatif au muscle), il y a augmentation du niveau des sommets, tandis que pour l'anélectrotonus (pôle positif du muscle) il y a baisse du niveau des sommets. Ce muscle réagit donc comme muscle normal (fig. 10).

4° L'étude quantitative cependant permet de constater que la hauteur des ondes cloniques n'est pas la même suivant que celles-ci se produisent avant ou après l'action de l'onde tonique. Sur la figure n° 9 on voit que de 17 mm l'onde clonique passe à 19 mm à la 4e minute après l'injection (après qu'une onde tonique ait agi). Il en va de même à la 6e puis à la 8e minute. Ceci traduit la possibilité pour le tétranium de susciter le phénomène de la facilitation « tonico-clonique ».

Nous résumerons l'ensemble de ces faits en disant : que le tétranium normalise le muscle du myasthénique, ce que traduisent la vérification de la loi des sommets et les effets de polarité.

Que l'état de contracture chimique engendré par ce produit correspond à un courant électrotonisant de type cathélectrotonique. Que ce produit réveille le phénomène de la « facilitation » tonico-clonique. Toutes les expériences réalisées avec le tétraéthyl bromure d'ammonium nous ont montré ces résultats constants.

Il résulte des faits exposés que les ammoniums quaternaires agissent sur le muscle de la même manière que la vératrine et la prostigmine Leur action étant comparable à celle d'un courant cathélectrotonisant. Il est logique de penser que l'effet intime consiste dans une surcharge extérieure de la membrane en ions négatifs.

CONCLUSIONS

De cette étude, il ressort que la myographie analytique jointe à la pharmacodynamie retard locale ont été d'un appoint efficace sur le plan de la physiologie comme de la physiopathologie musculaire.

Les données histologiques, en mettant en évidence la situation privilégiée de la plaque motrice et sa susceptibilité particulière à réagir aux agents pharmacodynamiques renforce l'intérêt des recherches par pharmacodynamie retard locale.

Cette méthode appliquée à l'étude de quelques ammoniums quaternaires permet de confirmer certaines hypothèses émises au sujet de leur mécanisme d'action.

1° Le curare objective son aptitude à bloquer la réponse musculaire soit cloniquement, soit toniquement.

2° L'acétylcholine, à certaines concentrations perturbe le fonctionnement du muscle, en diminuant sa réactivité suivant le mode clonique et tonique, ce qui rend compte du blocage neuromusculaire par l'acétylcholine connu de nombreux auteurs. Dans ce cas, la loi des sommets n'est pas vérifiée, ce qui traduit bien la perturbation produite.

3° La vératrine et la prostigmine se montrent les médications de choix de la myasthénie puisque le muscle réagit en répondant à la loi des sommets.

4° Le tétraéthylbromure d'ammonium normalise lui aussi le muscle pathologique (myasthénie) en développant une activité tonique. Cette modification chimique se ramène à un effet cathélectrotonisant. De plus, le tétranium met en évidence le phénomène de la facilitation tonico-clonique. Ainsi se trouvent résumées quelques données qui offrent un intérêt sur le plan clinique et théorique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu :
Le Président de Thèse,
P. DELMAS-MARSALET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 6 Décembre 1956

Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

BAUMANN (J.-A.). — « Variations morphologiques cycliques des fibres nerveuses dans les synapses neuro-musculaires » (*Comptes rendus Soc. Biol.*, Paris, avril 1951, p. 478).

BOVET (D.), DEPIERRE (F.) et DE LESTRANGE (Y.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1947, **225**, 74

— *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1949, **80**, 172.

CRAIG (L.-E.). — *Chem. Rev.*, 1948, **42**, 285.

BROWN, DALE (W.) et FELDBERG (W.). — « Acetylcholin and mammalian muscle » (*J. d. Physiol.*, 1936, **87**, 394).

COUTEAUX. — *Recherches sur l'histogénèse du muscle strié des mammifères et la formation des plaques motrices* (thèse Paris, 1941).

— « Contribution à l'étude de la synapse myoneurale » (*Rev. Canad. Biol.*, 1946, **6**, 561).

— « Innervation du muscle strié et organisation du sarcoplasme au niveau des terminaisons motrices » (*Le Muscle* : Etude de Biol. et Pathol. ; *C.R. Colloque Royaumont*, 21 août au 6 septembre 1950).

COPPEE (G.). — *Arch. Int. Physiol.*, 1943, **53**, 327.

CHURCHILL, DAVIDSON (M.-C.) et RICHARDSON (A.-T.). — « Iodure de décaméthonium » (*Proc. Roy. Soc. Med.*, avril 1952, **45**, 13).

DALE (M.-M.), FELDBERG (W.) et VOGT (M.-J.). — *J. Physiol.*, 1936, **80**, 353).

DALLEMAGNE (M.-J.). — « Pharmacodynamie des dérivés de l'ammonium quaternaire » (*Act. Pharmacol.*, 1941, 4e série, **1**, 44).

DALLEMAGNE (M.-J.) et PHILLIPOT (E.). — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1951, **87**, 127).

DELMAS-MARSALET (P.). — « [Troubles du tonus musculaire » (*Traité de Médecine*, t. XIV, Masson).

— « Pharmacodynamie retard locale du muscle strié de l'homme » (*C.R. Soc. Biol. Bordeaux*, mars 1949, **144**, 388).

— « Collaboration tonico-clonique dans le muscle strié humain » (*C.R. Soc. Biol. Bordeaux*, mai 1950, **144**, 967).

DELMAS-MARSALET (P.), FAURE (J.) et ARNÉ (L.). — « Effet de la curarisation retard locale sur le myogramme faradique humain » (*C.R. Soc. Biol.*, mars 1949, **143**, 389).

DELMAS-MARSALET (P.). — « Sur le siège des activités tonique et clonique du muscle strié humain » (*C.R. Soc. Biol. Bordeaux*, juillet 1950, **144**, 967).

DELMAS-MARSALET (P.), FAURE (J.) et ARNÉ (L.). — « Etude myographique des effets du chlorhydrate de diétyl-aminoétyl-N-thiodiphénylamine sur l'hypertonie parkinsonienne » (*Sem. Hôp. Paris*, 26e année, nº 65, sept. 1950).

DELMAS-MARSALET (P.). — « Myographie analytique chez l'homme » (*C.R. Acad. Sc.*, octobre 1950, **231**, 715).

— « L'activité tonique du muscle strié humain » (*J. Méd. Bordeaux*, mai 1953).

— *Exploration fonctionnelle du muscle strié humain normal et pathologique* (Paris, Baillère, 1952).

FELDBERG (W.). — « Physiology of neuromuscular transmission and neuromuscular black » (*British Med. J.*, 6 mai 1951, p. 967).

GIRARD (P.). — *Sur un cas de myasthénie avec thymome malin* (thèse Paris, 1951).

GRACE BRISCOE. — « The antagonism between curarine and acetylcholin » (*J. Physiology*, 1938, **87**, 425).

HUNT, KUFFLER (S.-W.). — « Pharmacodynamie of the neuromuscular fonctionnal » (*J. Pharmacod.*, 1947, **98** (II), 96).

HARRIS (M.-M.) et HARRIS (R.-S.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1944, **56**, 223.

NACHMANSON. — « Changements de la cholinestérase dans le muscle strié » (*C.R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, 599).

NOEL (R.). — « La jonction myoneurale. Contribution à l'étude morphologique des synapses » (*Biol. Méd.*, sept.-oct. 1950, **273**, 317).

— « Structure cytologique de la synapse neuromusculaire » (*J. Physiol. Paris*, mars 1950, **42**, 693-696).

NOEL (R.), POMME et DELAYE. — « Zone de jonction myoneurale chez l'homme » (*C.R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, 81).

NOEL (R.) et BRESSAND (P.). — « Détection histochimique de la cholinestérase au niveau de la zone de jonction myoneurale » (*C.R. Soc. Biol.*, 1952, 121, **146**, n° 15 et 16).

PATON (W.-D.-H.) et ZAIMIS (E.-J.). — *Nature*, 1948, **162**, 810.

WELSH (J.-H.) et TAUB (R.). — *Science*, 1950, **112**, 467.

Imprimerie SAMIE, 21-23, rue Teulère - Bordeaux — Dépôt légal n° 15.623 - 4e Trimestre 1956